Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Kliniken Fulda
(Chefarzt: Prof. Dr. R. BÄSSLER)
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marburg

DIE MUSKULATUR DER GALLENBLASE BEI CHOLELITHIASIS UND CHOLEZYSTITIS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

PANAJIOTIS KLEANTHOUS
aus Nikosia/Cypern

Marburg/Fulda 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Kliniken Fulda
(Chefarzt: Prof. Dr. R. BÄSSLER)
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marburg

DIE MUSKULATUR DER GALLENBLASE BEI CHOLELITHIASIS UND CHOLEZYSTITIS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

PANAJIOTIS KLEANTHOUS

aus Nikosia/Cypern

Marburg/Fulda 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg

am 2. März 1979

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof. Dr. Neurath
Referent:	Prof. Dr. Bässler, Fulda
Coreferent:	Prof. Dr. Thomas

Meiner Frau gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0044

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Anatomie und Histologie der Gallenblase

3. Pathophysiologie der Gallenblasenmuskulatur
3.1. Ergebnisse experimenteller Untersuchungen
3.2. Ergebnisse der Untersuchungen an Menschen

4. Eigene Untersuchungen. Material und Methoden
4.1. Eigenes Untersuchungsgut
4.2. Fremdes Untersuchungsgut
4.3. Angewandte Untersuchungsmethoden

5. Ergebnisse eigener Untersuchungen
5.1. Histometrie der Gallenblasenmuskulatur in Abhängigkeit von der Fixierung
5.2. Histologische Untersuchungen der Gallenblasenmuskulatur

6. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

7. Zusammenfassung

8. Lebenslauf

9. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Die Umweltbedingungen sind in friedlichen Zeiten einem so geringen und kaum merklichen Wechsel unterworfen, daß ihr Einfluß auf den Menschen innerhalb einer Generation kaum erkennbar ist. In den stark veränderten Lebensverhältnissen der Menschen in der Kriegs- und Nachkriegszeit wurde uns innerhalb weniger Jahre die Bedeutung der Umweltfaktoren, insbesondere der Eßgewohnheiten, für die Pathogenese vieler Krankheiten umso deutlicher. Ein gutes Beispiel hierfür sind die Erkrankungen der Gallenblase und des extrahepatischen Gallengangssystems.

Schon unter physiologischen Verhältnissen haben Textur und Funktion der Gallenblasenmuskulatur unterschiedliche Deutungen erfahren. Über das Problem der Veränderungen der Wandmuskulatur unter pathologischen Verhältnissen wie bei Cholecystitis und Cholelithiasis wurde bis jetzt wenig berichtet. Im Hinblick auf das Schrifttum schien es daher sinnvoll, die Veränderungen der Muskulatur der Gallenblasenwand bei Cholecystitis und Cholelithiasis bei einer Anzahl von in toto entnommenen Gallenblasen zu untersuchen. Die gestellte Aufgabe wurde unter Verwendung herkömmlicher histologischer Verfahren angegangen. Da für das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge eine genaue Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten wichtig ist, sei an dieser Stelle und zuerst auf die morphologischen Strukturen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge kurz eingegangen (ASCHOFF, 1905; PFUHL, 1932; SCHREIBER, 1939, 1943; SCHÖNDUBE, 1956).

Es soll vor allem untersucht werden, in welcher Form und wie häufig die Gallenblasenmuskulatur bei Erkrankungen der Gallenblase beteiligt ist. In bisherigen Studien sind die Ergebnisse nicht einheitlich, wobei auch unterschiedliche Fixierungen dieses Organs zu differenten Angaben geführt haben. Daher wurden die hierfür verwendeten Gallenblasen unmittelbar post operationem in geschlossenem Zustand fixiert und die Meßwerte mit den Gallenblasen verglichen, die postoperativ geöffnet und erst dann fixiert worden sind. -

2. Anatomie und Histologie der Gallenblase

Über Ergebnisse anatomischer Untersuchungen an der Gallenblasenwand berichten aus dem älteren Schrifttum ASCHOFF (1905), ASCHOFF und BACMEISTER (1909), WESTPHAL (1923), LÜTKENS (1926), PFUHL (1932) und zur Frage der Muskulatur SCHREIBER (1939, 1943). Aus dem neueren Schrifttum sind die Arbeiten zu nennen von: SCHÖNDUBE (1956) vor allem über Dyskinesien und Muskelfunktion im klinischen Sinne, ferner von WALLRAFF und DIETRICH (1957); BOLCK (1960); NORYS (1960); MARKOFF und KAISER (1962); WALRAFF (1969); BÄSSLER (1974) und von BOLCK und MACHNIK (1978).

Makroskopisch entspricht die Form der Gallenblase je nach Alter und Konstitutionstyp einer schlanken, zum Teil sackförmigen oder kugeligen Birne. Die Gallenblasenwand ist sehr dehnungsfähig und kann das Fassungsvermögen der Gallenblase von normal 25 - 35 ml auf 200 ml vergrößern. Die Gallenblase unterteilt sich in Fundus,

Corpus, Infundibulum, Collum. Dem Collum schließt sich der Ductus cysticus an.

Topographisch liegen der Cysticus und Collum in einer Falte des Ligamentum hepatoduodenale, wo sie mehr oder weniger fixiert sind. Cysticus, Collum und Infundibulum können verschieden angelegt sein. So gehen sie beim Astheniker geradlinig ineinander über. Beim Pykniker verlaufen sie hinge-gen mehr S-förmig und können dabei gegeneinander Winkel bilden, die die Form der Gallenblase bestimmen. Bei zu spitzem Winkel erweitert sich das Infundibulum zu einem Recessus (Hartmann'sche Tasche), der wiederum dem Choledochus aufliegen kann. Hier finden sich oft Steine und Verwachsungen.

Die Gallenblase ist mit der Leber durch lockeres Bindegewebe verbunden, das sich einerseits bis zur Form eines "Meso" ausbilden kann (Pendelgallenblase), andererseits aber kann die Gallenblase teilweise oder auch ganz intrahepatisch eingebettet sein. Zwischen dem Corpus und dem Infundibulum findet sich eine flache Faltenbildung, in die auch die innere Muskulatur der Gallenblasenwand einstrahlt. Ein Gleiches findet sich auch zwischen Infundibulum und Collum sowie zwischen Collum und Cysticus. Man hat bei manchen Gallenblasen auch eine Falte in der Mitte des Collums festgestellt. Im Sinne von Fehlbildungen können durch diese Falten Septen entstehen, die das Lumen parzellieren und auch einengen können.

Histologisch ist die Gallenblasenwand von einem Zylinderepithel ausgekleidet. Drüsen finden sich normalerweise nur im Collum sowie im Cysticus und in den extrahepatischen Gallengängen. Von Innen nach Außen besteht die Gallenblasenwand aus folgenden Schichten:

1) Epithel
2) Subepitheliale Bindegewebsschicht und mukoide Drüsen

} Mukosa

3) Fibromuscularis (fibromuskulärer Apparat)
4) Subserosa
5) Serosa

Die Gallenblase wird durch ein hohes, prismatisches Epithel ausgekleidet. Im Querschnitt betrachtet, erscheinen seine Zellen fünf- oder sechsseitig, wobei sich ihre Form und Größe mit dem Ausdehnungszustand der Gallenblasenwand verändert. Sie platten sich ab und nehmen an Breite zu. Der sonst ovale Kern gewinnt mehr und mehr kugelige Gestalt. Die Epithelzellen dienen der Schleimsekretion, Pigmentspeicherung und der Resorption von Gallenfarbstoffen und Fett. Sie sitzen einem zarten, netzförmig angeordneten Bindegewebe auf.

Diese subepitheliale Bindegewebsschicht bildet allein das Material, aus dem die Falten der kontrahierten Gallenblase aufgebaut sind. In diese Schicht eingelagert finden sich reich verzweigte elastische Fasern, die offenbar nicht für eine Zugbeanspruchung in eine bestimmte Richtung vorgesehen sind. Nach übereinstimmender Ansicht wird das Vorkommen von Drüsen in der menschlichen Gallenblase nur im Bereich des Gallenblasenhalses beobachtet. In Größe und Ausbildung verschieden handelt es sich um tubuläre und alveolotubuläre Drüsen, wobei die größeren mit stark verzweigten Endstücken bis in die Muskulatur reichen. Das Epithel der Ausführungsgänge gleicht dem der Schleimhautoberfläche und ist in der Regel niedriger. Bei entzündlichen Prozessen der Gallenblase ist eine generalisierte Drüsenbildung zu beobachten.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von SCHREIBER (1939, 1941/42) wissen wir, daß das Muskellager in der Gallenblasenwand des Menschen scherengitterförmig aufgebaut ist. In Gegensatz zu manchen Tierarten ist beim Menschen der muskuläre Apparat der Gallenblase nur schwach entwickelt und locker gefügt. Die Wandstärke der Muskelschicht liegt zwischen 100µund 120µ. Höhere Werte, wie sie bei ASCHOFF (1905, 1909) zu finden sind (500µ), scheinen nur bei hypertonischen Gallenblasen aufgefunden zu werden. Die Muskelfasern bilden ein äusseres Netz aus quergestellten, schrägen, sich kreuzenden Touren. Durch Überschneidung rechts- und linksläufiger Spiralen überkreuzen sich die Muskelbündel, die den oberflächlichen Anteil des Netzes bilden. Ein longitudinales Gitterwerk entsteht durch abzweigende Bündel aus den oberflächlichen Spiralen. Diese tieferliegenden Bündel beginnen im Infundibulum abzuzweigen und nehmen funduswärts stetig an Anzahl zu. Sie schlingen sich um den Fundus und kehren auf der gegenüberliegenden Wand in das querverlaufende Netzwerk zurück.

Mit dem subepithelialen Bindegewebe sind mittels elastischer Sehnen kleine Muskelbündel verankert. Sie nehmen ihren Ursprung aus dem longitudinalen Gitterwerk und bilden in der Subepithelialis zum Teil die Primärfalten des Schleimhautreliefs. Diese Anordnung der Muskelbündel erlaubt - hält man sich die Fixierung des Organs im Leberbett vor Augen - zum einen die Verkleinerung des Volumens der Gallenblase bei Kontraktion, zum anderen eine Anhebung des Fundus. Das querverlaufende Gitter ist stärker entwickelt und gleicht Querspannungen, das schwächer entwickelte longitudinale gleicht Längsspannungen aus. Das Zusammenziehen der Gallenblase erfolgt konzentrisch. Zu einem vollständigen Ver-

schluß der Lichtung kommt es dabei nach SCHREIBER (1939, 1941/42) jedoch nicht. Im Gegensatz zu den meisten Vierfüßlern, deren Wandmuskulatur in der Lage ist, immerhin ca. 3/4 bis 4/5 des Gesamtinhaltes der Gallenblase zu entleeren, vermag die menschliche Gallenblase nur 35 % bis höchstens 50 % ihres Inhaltes mit Hilfe ihrer Muskulatur auszutreiben. Dies wird vor allem durch die charakteristischen Lagebeziehungen der Gallenwege beim Menschen verständlich. Bei den ausgesprochenen Vierfüßlern mit horizontaler Rumpfhaltung ist das freie Durchhängen des Bauches typisch (SCHREIBER, 1941/42). So reicht die Gallenblase dieser Tiere mit ihrem Fundus über den ventralen Leberrand herab und hängt senkrecht in die Bauchhöhle herab. Während der Choledochus annähernd senkrecht verläuft, steht die Längsachse der Gallenblase zu diesem in einem Winkel von fast 90°. Die Galle fließt in dieses seitlich angeschlossene Reservoir ohne nennenswerten Widerstand. Es befindet sich keinerlei Klappensystem im Zugang. Die Gallenblase muß also ihren Inhalt entgegen dem hydrostatischen Druck und dem zusätzlichen Sekretionsdruck der Leber aktiv mit Hilfe der Wandmuskulatur austreiben. Durch die aufrechte Körperhaltung ist die Topik der Gallenwege beim Menschen hingegen eine völlig andere. Die extraheptischen Gallenwege bilden ein System kommunizierender Röhren. Steht das duodenale Ende des Gangsystems tiefer als der Fundus der Gallenblase, so besteht die Entleerungsmöglichkeit nach dem Prinzip des Hebers. Diesem Wirkungsmechanismus entspricht nach SCHREIBER (1939, 1941/42) auch die relative Muskelschwäche der menschlichen Gallenblasenwand gegenüber anderen Säugern. Bei den meisten Vierfüßlern ist das Verhältnis zwischen Volumen der Gallenblase und Ge-

samtmasse der Wandmuskulatur (bei verschiedenen Spezies wie Igel, Rind, Hund, Katze) annähernd gleich (8 : 1). Beim Menschen fallen diese Verhältniszahlen mit 27 : 1 deutlich aus dieser Reihe heraus. Im Einklang mit dem Entleerungsmechanismus der Gallenblase nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren und der damit zu fördernden Kontraktilität und Elastizität des Systems tritt die menschliche G allenblasenwandmuskulatur nur als eine zusätzliche austreibende Kraft und als Nachsteller der Wand bei verschiedenem Entleerungsgrad der Gallenblase in Funktion. Im Collumgebiet besonders gegen den Cystikus hin, ist sie bemerkenswerterweise kräftiger ausgebildet, so daß man hier von einem eigentlichen Collum-Cystikussphinkter spricht, sog. LÜTKENS'scher Sphinkter (1926). Dies entspricht weitgehend dem regulierenden Eingreifen des motorischen Systems der Gallenblase bei Füllung und Entleerung. Der Sekretionsdruck der Leber erreicht bei geschlossenem Sphinkter Oddi etwa 30 cm Wassersäule. Das valvulomuskuläre Systems des Collum-Cystikus spielt bei der Füllung insofern eine Rolle, als es in Richtung Choledochus zur Gallenblase leichter zu passieren ist als in umgekehrter Richtung.

Zusammengefaßt handelt es sich beim muskulären Apparat der Gallenblase des Menschen um ein in seiner Funktion und Struktur seinen Aufgaben angepaßtes System. Es besteht im Prinzip kein Gegensatz zwischen dem sich widerstreitenden Anschauungen der "passiven" oder "aktiven" Entleerung der Gallenblase. Die physikalisch-mechanischen und aktiv-motorischen Kräfte wirken zusammen. Austreibende Funktion und regulatives Eingreifen im Sinne einer muskulös-elastischen Nachstelleinrichtung

für den Druckausgleich dienen zusammen mit der mechanisch-motorischen Funktion des weiteren extrahepatischen Gallenwegssystems der ausgewogenen und optimalen Druckregulation.

Abrupt erfolgt der Übergang der Fibromuskularis zu den weiter außenliegenden Schichten gewöhnlich dort, wo nicht gerade Gefäßverbindungen liegen. Der Bau der Subserosa ist außerordentlich wechselnd, und zwar sowohl individuell als auch am Organ selbst. Diese ist von lockerem Bau und häufig finden sich hier Einlagerungen von Fettgewebe. Die Breite der Subserosa schwankt in weiten Grenzen, sie ist zumeist aber breiter als alle anderen Schichten zusammen. Flächenhafte seröse Spalträume ermöglichen eine gegenseitige Verschieblichkeit. In das lockere fett- und flüssigkeitsreiche Gewebe sind mehrere gefäßführende Schichten eingelagert, die mit der Fibromuskularis in Verbindung stehen. Im "Gallenblasenbett" stellt die Subserosa die Verbindung zwischen beiden Organen her. Im Halsteil sind die bindegewebigen Verbindungen lockerer als am Corpus vesicae felleae. Die Serosa bietet kein besonderes Bild. Es finden sich elastische Fasern, Gefäße und Lymphgefäße wie im übrigen Bauchraum.

Vergleichend-anatomisch läßt sich außer den bereits erwähnten motorisch-funktionellen Strukturunterschieden feststellen, daß bei einer Reihe von T ieren verschiedener Entwicklungsstufen die Gallenblase völlig fehlt oder nur unregelmäßig vorkommen kann. So besitzen beispielsweise Fische, Amphibien, Reptilien und Vögel generell eine Gallenblase, bei Strauß und Papagei fehlt sie jedoch vollständig. Säugetiere besitzen allgemein eine Gallenblase, doch fehlt diese beispielsweie bei

den Walen und einem Teil der Nagetiere. Nur dem Menschen und den anthropoiden Affen eigen ist jedoch der charakteristisch geformte und strukturierte Collum-Cystikus-Anteil der Gallenblase mit dem Heister'schen Klappenapparat. Eine Eindickung der Galle in der Gallenblase kommt ebenfalls nur bei diesen Spezies vor.

3. Pathophysiologie der Gallenblasenmuskulatur

3.1 Ergebnisse experimenteller Untersuchungen

Zu Anfang unseres Jahrhunderts wurde in der Dünndarmschleimhaut eine Substanz entdeckt, die in der Lage war, die Pankreassekretion zu stimulieren. Dieser Wirkstoff wurde zuerst "Sekretin" benannt und dann die Bezeichnung"Hormon" für diese, wie auch ähnliche körpereigene und auf haematogenem Wege wirkende Substanzen vorgeschlagen. Wie sich weiterhin zeigte, war Sekretin auch in der Lage, den Gallefluß der Leber zu forcieren. Auch ein Einfluß auf die Kontraktion der Gallenblase war zu beobachten. IVY und OLDBERG gelang es 1928 eine spezifische Substanz von Sekretin zu trennen, der diese kontrahierende Wirkung auf die Gallenblase zuzuordnen war, und sie gaben dem Hormon den Namen "Cholecystokinin" (CCK). Wegen der von Pavlov gefundenen Mechanismen der Pankreasstimulation - Salzsäure im Duodenum bewirkt die Sekretion eines dünnflüssigen, bicarbonatreichen und voluminösen Saftes, während Vagusreiz die Enzymproduktion anregt - vertraten HARPER und RAPER (1943) die Ansicht, daß noch ein drittes Hormon, von ihnen Pankreozymin genannt, in dem Extrakt der Duodenalschleimhaut vorkommen müsse. Im Gegensatz zum Sekretin-

effekt, der lediglich die Sekretion von Wasser und Bicarbonat aus dem Pankreas bewirkt, stimulierte das postulierte Hormon mehr die Enzymproduktion und zwar ähnlich einem Vagusreiz.

Ebenso übten die Pankreozyminpräparate eine starke Kontraktilitätswirkung auf die Gallenblasenmuskulatur aus, die dem Sekretinpräparat völlig fehlte. Man vermutete deshalb die Beimischung eines Agens mit cholecystokinetischer Wirkung. Es war damals nicht möglich, die einzelnen gastrointestinalen Hormone voneinander zu trennen. Erst mit Entwicklung und Einführung geeigneter Verfahrenstechniken (Chromatographie etc.) gelang zuerst die Reindarstellung von Sekretin (JORPES, 1968). Die Klärung der chemischen Struktur und die Synthese folgten (JORPES und MUTT, 1966, 1973).

Bei dem Versuch, das Cholezystokinin rein darzustellen, blieb in allen Stadien der Reinigung der Pankreozymineffekt treuer Begleiter des Cholezystokinins. Erhöhte sich die Aktivität des Cholezystokinins, so war dies auch ohne erkennbare Änderung des Verhältnisses beim Pankreozymin der Fall. Das sprach für die Annahme, daß nicht, wie von HARPER und RAPER (1943) postuliert, 2 verschiedene Substanzen für die Stimulation von Pankreas und Kontraktion der Gallenblase verantwortlich wären, sondern daß ein und dasselbe Hormon für beide Effekte verantwortlich zu machen ist (JORPES und MUTT, 1966). Den Autoren gelang es nachzuweisen, daß Cholezystokinin und Pankreozymin eine chemisch identische Substanz ist. Cholezystokinin enthält Methionin, das durch Wasserstoffperoxyd oxydiert werden kann. Dabei verschwindet die Aktivität, wird aber durch Cystein vollständig reaktiviert. Die Pankreozyminaktivität ist damit direkt gekoppelt. Das

reine Sekretin enthält kein Methionin und bleibt unter gleichen Bedingungen stabil. Im folgenden ist die Geschichte des Cholezystokinins die gleich wie die des Pankreozymin.

Das Cholezystokinin ist ein Polypeptid aus 33 Aminosäuren (JORPES, 1968; JORPES und MUTT, 1966, 1973). Das aktive Zentrum des Cholezystokinin liegt beim C-terminalen Ende und wird von einem Oktapeptid gebildet. C-terminales Penta-Peptid von Cholezystokinin und Gastrin sind im übrigen identisch, was den Einfluß des Gastrins auf die Enzymsekretion des Pankreas und umgekehrt die Wirkung des Cholezystokinin auf die Magensekretion zunächst erklären dürfte.
Die Verbindungen wiesen folgende Zusammensetzung auf:

Penta-Gastrin	H_2N - PHE - ASP - MET - TRY - (BALA) ...
Oktapeptid-CCK	H_2N - PHE - ASP - MET - TRY - GLY - MET - TYR...
Caerulein	H_2N - PHE - ASP - MET - TRY - GLY - THY - TYR - ASP - GLU - PYR

Die Art der Wirkung von Cholezystokinin und der verwandten Peptide auf die Muskulatur der Gallenblase war auch Gegenstand eingehender Experimente. Einen gleichen Effekt wie Cholezystokinin-Pankreozymin und Gastrin zeigte der Farbstoff Caerulein, der der Haut des Frosches Hyla caerulea entstammt (GÜLZOW, 1973).

Wie die Ähnlichkeit der chemischen Struktur dieser Moleküle vermuten läßt, bewirken alle vier Peptide eine Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur in vitro. Wie bei früheren Versuchen zeigten sich das Oktapeptid des Cholezystokinins und das Caerulein 10 bzw. 2 mal so effektiv wie das Cholezystokinin, während beim C-terminalen

Pentapeptid des Gastrins die Wirksamkeit um den Faktor 1800 verringert war. Diese Tatsache ist vermutlich auf ein inhibitorisches Peptid zurückzuführen, das als Verunreinigung bei der Gewinnung von CCK entsteht. Sein Wirkungsmechanismus kann nur aufgeklärt werden, wenn sein Effekt auf die Verdauungsmuskulatur geklärt ist. Wahrscheinlich macht diese Ansicht, daß die maximale Antwort der Muskulatur auf die 4 Peptide sehr ähnlich ist. Um den eigentlichen Wirkungsmechanismus des Cholezystokinin und verwandter Peptide zu klären, wurden pharmakologisch wirksame Substanzen ins Spiel gebracht. Um die Frage zu beantworten, ob Cholezystokinin seine Wirkung auf die Gallenblasenmuskulatur durch Freisetzung chemischer Überträgersubstanzen, speziell Acetylcholin, entfaltet, brachte man Skopolamin in die Versuchsanordnung. Die Antwort der Muskulatur auf die 4 Peptide blieb jedoch auch in diesem Falle die gleiche. Eine Beobachtung, die an die Versuche von IVY und OLDBERG (1928) erinnert. Kaninchengallenblasen, durch Cholezystokinin zur Kontraktion gebracht, zeigten keinen Antagonismus zu Atropin. Die kontraktile Antwort bleibt auch nach Gaben von Retrodotoxin, Pentolamine und Propranolol erhalten. Selbst mit K-Ionen depolarisierte Muskelfasern bleiben auf Cholezystokinin antwortbereit.

Weiteren Aufschluß über den Wirkungsmechanismus des Cholezystokinin auf die Gallenblasenmuskulatur ergaben Untersuchungen an Muskelsträngen von Meerschweinchen (JORPES und MUTT, 1973). Das C-terminale Oktapeptid des Cholezystokinin (C8-CCK) induzierte eine Kontraktion des Muskels, die durch 3'5'-Adenosylmonophosphat (cyclo-AMP) und durch Harmaka gelöst wurde, die für ihren Einfluß auf das intrazelluläre Ansteigen von C-AMP bekannt sind (theophilline und isoprenoide Steroidhormone). Die kon-

traktile Antwort auf C8-CCK ist begleitet von einem Ansteigen der Phosphodiesteraseaktivität um 50 % und einem 67 %igen Abfall der C-AMP Konzentration im Muskel. Der Schluß liegt nahe, daß C8-CCK die Konzantration von 3'5'-Monophosphat in der Gallenblasenmuskulatur dadurch senkt, daß es die Phosphodiesterase aktiviert. Es handelt sich demnach um einen Mechanismus, der direkt intrazellulär auf die Konzentration von C-AMP und Aktivierung der Phosphodiesterase wirkt.

Ähnlich einem metabolischen Effekt, wie dem auf Immidazol, wären demnach die kontraktilen Erscheinungen nach Cholezystokinin zu erklären. Andererseits müssen auch die anderen Wirkungen des Hormons in Betracht gezogen werden, wie die Depolarisation der Zellen des extrahepatischen Gangsystems mit beschleunigt ausgelösten Spitzenpotentialen von einer Zunahme des Tonus begleitet, oder die durch Cholezystokinin stimulierte Zunahme der Konzentration an C-AMP in der exokrinen Pankreaszelle. Diesen doppelten Wirkungsmechanismus hat Cholezystokinin mit anderen Hormonen wie den Prostaglandinen, Adrenalin etc. gemeinsam.

Einerseits ist die Möglichkeit der Wirkung der Polypeptide auf den intrazellulären Adenosinmonophosphat-Mechanismus gegeben durch Einflußnahme auf das Adenylatcydase-System, andererseits durch Beeinflussung der Aktivität der Phosphodiesterase und der damit verbundenen Senkung des C-AMP-Spiegels. Unbekannt ist bis jetzt, ob Cholezystokinin, das die Zellmembran nicht passieren kann, direkt Phosphodiesterase aktiviert oder einen anderen Hilfsmechanismus benutzt.

3.2 Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen

Nach einer intravenösen Applikation von Cholezystokinin ist regelmäßig eine Kontraktion der Gallenblase des jungen Menschen zu beobachten, die ca. eine halbe Stunde andauert. Dabei verringert sich die Oberfläche des Organs um rund die Hälfte. Klinisch läßt sich diese Wirkung verschiedentlich nutzen.

Wird bei einer normalen Gallenblase etwa 50 % des Inhaltes nach Injektion von Cholezystokinin innerhalb 15 Minuten entleert, so ist die Ausschüttung bei Verengung des Lumens des Cysticus erschwert und erfolgt deshalb verzögert (Cysticussyndrom). Pathologische Veränderungen der Gallenblasenwand und ihrer Umgebung werden durch ein Ausbleiben der Kontraktion auf Cholezystokinin angedeutet. In der Gravidität zeigt sich die Gallenblase ebenso wie in der Progesteronphase des Menstruationszyklus weniger sensibel.

Hinsichtlich der Wirkung des Cholezystokinin auf die Gallengänge ist festzustellen, daß sich der distale Anteil des Choledochus ca. 30 Sekunden nach Injektion von Cholezystokinin kontrahiert. Danach erfolgt eine Dilatation sämtlicher Muskelstrukturen des Ganges. Cholezystokinin erweist sich als das stärkste bekannte Agens, das zu einer Entspannung des Sphinkter Oddi führen kann.

Die Wirkung des Cholezystokinin auf den Gallenfluß ist ebenfalls erwiesen. Schon mit den alten Sekretinpräparaten stimulierte die Gallensekretion aus der Leber. Sehr viel ausgeprägter ist die Wirkung des alleinigen Chole-

zystokinin -Präparates auf die Leber. Die choleretische Wirkung des Hormons ermöglicht eine Ausspülung auch der intrahepatischen Gallengänge (Nachweis von Leukozyten, Bakterien, Tumorzellen etc.) und wird im Sekretin-Cholezystokinin-Test erfolgreich angewandt (GÜLZOW, 1973).

Eng mit der Galleausscheidung gekoppelt ist die Enzymproduktion des Pankreas. So geht die Einschränkung der Pankreassekretion mit einer herabgesetzten bzw. fehlenden Abgabe von Blasengalle nach Cholecystektomie oder Funktionsstörungen der Gallenblase signifikant einher. Der Nachweis, daß es sich dabei nicht um eine Einschränkung der Pankreassekretion durch Insuffizienz, sondern um eine unzureichende Stimulation handelt, konnte durch Trockengalle, intraduodenal substituiert, erbracht werden. Es trat eine Normalisierung der Enzymproduktion ein. Ähnliche Ergebnisse brachten auch Untersuchungen von MALAGELADA, GO und SUMMERSKILL (1973) an freiwilligen Versuchspersonen. Beim Gesunden steht nach stufenweise erhöhter Gabe von Cholezystokinin die Anregung der Enzymproduktion im Pankreas im Vordergrund. Erst nach der 8-fachen Dosis erfolgt eine Kontraktion der Gallenblase. Bei cholecystektomierten Versuchspersonen hat Cholezystokinin/Pankreozymin keinen nennenswerten Einfluß auf die Ausschüttung von Gallensäuren, wohingegen die Enzymproduktion des Pankreas ähnliches Ausmaß wie beim Gesunden annimmt. Das Pankreas scheint sensibler auf Cholezystokinin/Pankreozymin zu reagieren als die Gallenblasenmuskulatur. - Über neue Untersuchungen zum Metabolismus des Cholezystokinin, vor allem in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und bei Diabetes berichten THOMPSON und Mitarb. (1975).-

4. Eigene Untersuchungen, Material und Methoden

4.1 Eigenes Untersuchungsgut

Es wurde bei 41 Patienten, die wegen Cholelithiasis cholecystektomiert wurden, die Gallenblase sofort, d.h. ca. 2 min. nach Entnahme aus dem Operationssitus mit der Nadel einer graduierten Spritze punktiert und die Galle vollständig abgesaugt. Die Gallenblase selbst blieb, abgesehen von dem durch die Absaugnadel gesetzten unerheblichen Defekt, dabei ungeöffnet.

Das Volumen der abgesaugten Galle wurde genau bestimmt und die nun leere Gallenblase mit einer Fixationslösung (Formalin) gleicher Menge auf ihr vorheriges Volumen über den oben beschriebenen Mechanismus aufgefüllt. Vorhandene Steine verblieben im Innern der Gallenblase.

Die so von innen fixierten Gallenblasen wurden anschliessend umgehend zur vollständigen Fixierung in ein Formalinbad gelegt und standen so bei Erhaltung von Volumen und Form für die weitere histologische Aufarbeitung zur Verfügung.

4.2 Fremdes Untersuchungsgut

Allgemeiner Gepflogenheit entsprechend werden die Gallenblasen nach der Entfernung aus dem Operationssitus der Länge nach aufgeschnitten, makroskopisch begutachtet und vorhandene Steine entfernt, um sie dem Patienten post operationem - nach landläufiger Sitte - auszuhändigen. Danach werden die so eröffneten Gallenblasen nach etwa 1 bis 3 Stunden (Operationsdauer) in Formalin als Fixa-

tionslösung verbracht und histologisch weiter verarbeitet. Bei diesen Gallenblasen handelt es sich um Operationspräparate verschiedener Krankenhäuser, die im Pathologischen Institut der Städt. Kliniken Fulda in der Zeit von 1973 bis 1974 untersucht worden sind. Ausgewertet wurden im Rahmen gezielter, pathologischer Untersuchungen 270 Gallenblasen (vgl. BÄSSLER, 1974).

4.3. Angewandte Untersuchungsmethoden

Um möglichst genaue und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden von jeder zur Verfügung stehenden Gallenblase aus den Bereichen Collum, Corpus und Fundus je drei Schnitte pro Objektträger angefertigt. Auf einem Objektträger waren insgesamt 9 Schnitte, drei vom Bereich Collum, drei vom Bereich Corpus und drei vom Bereich Fundus aufgebracht. Pro Gallenblase wurden außerdem drei Präparate mit drei verschiedenen Färbungen (H.-E., v. Gieson, PAS) angefertigt.
Für die Messungen standen also pro Gallenblase zur Verfügung:
Drei Objektträger mit jeweils neun Präparaten, davon 3 aus Bereich Collum, drei aus Bereich Corpus und drei aus Bereich Fundus. Jeder Objektträger enthielt Präparate aus den gleichen Bereichen und in gleicher Anzahl, war jedoch auf drei verschiedene Arten gefärbt worden.

Um das Meßverfahren möglichst durchsichtig und genau zu gestalten, wurde wie folgt verfahren:
Jede zu vermessende Gallenblase wurde in drei verschiedene Bereiche eingeteilt: Collum, Corpus und Fundus. Für den Bereich Collum wurden je Einzelschnitt 3 Messungen der Wandmuskulatur durchgeführt. Die auszumessende Muskelschicht wurde in der Übersichtsvergrößerung bereits grob

in drei Abschnitte eingeteilt, wobei Abschnitt 1 ungefähr dem Bereich des dicksten Durchmessers der Muskelschicht, Abschnitt 3 ungefähr dem dünnsten entsprach. Abschnitt 2 stellte in etwa den Mittelwert von 1 und 3 dar. Bei Vergrößerung (125 x) wurden die einzelnen Abschnitte dann exakt vermessen und tabellarisch erfaßt.

Für den Bereich Collum ergab sich demnach eine Meßreihe von 3 x 3 = 9 Einzelmessungen pro Objektträger; insgesamt, da drei verschiedene Färbungen zur Verfügung standen, also 27 Einzelmessungen. Von jeweils drei Einzelmessungen (der Abschnitte 1 - 3 des Bereichs Collum) wurde dann das arithmetische Mittel gebildet.
Für die Bereiche des Corpus und Fundus wurde die Meßmethodik analog angewandt. Insgesamt belief sich demnach die Anzahl der Einzelmessungen pro Objektträger auf neun mal Collum plus neun mal Corpus plus neun mal Fundus gleich siebenundzwanzig Einzelmessungen. Bei drei verschiedenen Färbungen (also drei Objektträger) wurde die einzelne Gallenblase insgesamt drei mal siebenundzwanzig, also einundachtzigmal vermessen.

Für Beratungen in Fragen der medizinisch-biologischen Statistik danke ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Ihm, Direktor des Instituts für Med.-Biol. Statistik der Universität Marburg.

Tab. 1 In situ fixierte Gallenblasenpräparate:
(Zahlen sind Mittelwerte aus je 27 Messungen an einem Präparat in μ)

Präp.-Nr.	Collum	Corpus	Fundus
5306/74	216	200	144
4118/74	224	168	136
4119/74	216	176	152
4120/74	184	144	144
2803/74	176	136	112
3170/74	216	160	144
3276/74	216	184	176
6411/74	128	112	104
6408/74	232	104	80
6406/74	240	224	208
6407/74	248	200	152
5307/74	416	368	328
5308/74	240	224	208
5309/74	200	152	112
5310/74	184	144	104
5311/74	144	120	88
7581/74	392	312	264
6412/74	200	184	128
7582/74	216	188	128
7583/74	192	224	166
7584/74	400	368	224
8542/74	392	360	344
8566/74	480	424	230

Präp.-Nr.	Collum	Corpus	Fundus
8576/74	576	512	288
8913/74	120	80	64
8912/74	176	160	96
8914/74	460	440	400
8915/74	88	80	80
8616/74	248	208	104
9367/74	260	240	236
9364/74	296	280	244
9365/74	440	380	240
9627/74	144	128	72
9624/74	136	128	72
10115/74	320	280	200
10114/74	320	240	180
10163/74	260	240	180
10164/74	144	112	120
6049/74	180	120	80
6410/74	240	160	120

Tab. 2 Eröffnete Gallenblasen, fixiert postoperativ

(Zahlen sind Mittelwerte aus je 27 Messungen an einem Präparat in μ)

Präp.-Nr.	Collum	Corpus	Fundus
8399/74	344	344	233
8423/74	704	328	224
8446/74	592	736	416
8447/74	852	776	380
8462/74	496	352	464
8504/74	680	504	320
8505/74	360	296	248
8513/74	520	430	320
8539/74	312	352	256
8677/74	256	248	208
8623/74	320	224	200
8675/74	440	560	344
8676/74	262	215	161
8712/74	346	230	180
8713/74	560	671	328
8777/74	530	420	380
8802/74	530	420	380
8839/74	426	362	283
8854/74	438	309	328
8855/74	520	308	315
8856/74	213	128	115
8911/74	360	280	220

Präp.-Nr.	Collum	Corpus	Fundus
9012/74	760	608	573
9013/74	240	220	200
9179/74	440	227	208
9152/74	520	430	360
9204/74	560	420	340
9218/74	520	389	547
9340/74	580	420	340
9341/74	640	520	410
9158/74	520	324	181
9343/74	323	405	371
9382/74	460	360	376
9371/74	540	460	370
9443/74	620	510	380
9469/74	420	264	208
9518/74	437	378	379
9549/74	276	260	216
9550/74	510	381	387
9822/74	395	253	189
9898/74	430	380	290
9907/74	510	460	310
9909/74	490	430	380
9927/74	510	420	380
9928/74	480	312	237
9938/74	520	460	380
9982/74	341	309	269
10001/74	421	291	270

Präp.-Nr.	Collum	Corpus	Fundus
10065/74	405	395	280
10084/74	510	460	380
10102/74	610	544	363
10146/74	460	387	310
10190/74	520	460	410
10191/74	620	510	420
10201/74	660	552	460
10207/74	365	272	240
10254/74	490	392	327
10511/74	584	437	330
10331/74	664	640	357
10332/74	680	540	360
10381/74	736	765	728
10422/74	630	570	488
10431/74	803	704	541
10430/74	710	620	541
10457/74	550	437	395
10466/74	620	530	410
10521/74	511	460	410
10555/74	600	520	480
10558/74	710	620	560
10564/74	176	243	203

5. Ergebnisse eigener Untersuchungen

5.1 Histometrie der Gallenblasenmuskulatur in Abhängigkeit von der Fixierung

Die Auswertung der in Tab. 1 und 2 gewonnenen Meßwerte von den drei Abschnitten der Gallenblase ist in Abb. 1 bis 6 wiedergegeben, wobei jeweils Collum-, Corpus- und Fundus-Muskulatur im Zustande der Fixierung in situ und postoperativ miteinander verglichen worden sind. Die Fixierung in situ erfolgte etwa 2 min. nach der Entnahme der Gallenblase; die postoperative Fixierung in der nahezu überall geübten Form nach Eröffnung dieses Organs. Das heißt, daß diese Gallenblasen bis zur Beendigung der Operation unfixiert liegen bleiben, und dann in der Regel vom Operateur durch einen Längsschnitt eröffnet werden, um Steine zu entfernen und um das Schleimhautbild makroskopisch zu beurteilen. Erst danach erfolgt die Fixierung in Formalin, so daß zwischen der operativen Entnahme aus dem Körper des Patienten und dem Beginn der Fixierung ein Zeitraum von 1 bis 3 Stunden liegt.

Meßwerte der Muskulatur des Collum vesicae felleae:
Die Untersuchungen ergeben bei In-situ-Fixation Werte, die zwischen 100µund 450µ liegen, wobei ein Maximum zwischen 200µund 250 µ ermittelt wurde. Diesen Wert erreichten 35 % dieser Gallenblasen für das Gebiet des Gallenblasenhalses.
Die postoperativ fixierten Gallenblasen ergeben eine wesentlich breitere Streuung zwischen 200µund 750 µ , wobei die Mehrzahl dieser Organe eine muskuläre Wandstärke von 400µbis 650µ aufwies. Das Maximum lag bei

500µbis 550 µ in 24 % der Fälle. Vgl. Abb. 1 .
Aus dem Vergleich beider Darstellungen ist eine Rechtsverschiebung der Werte bei postoperativer Fixierung in geöffnetem Zustand abzulesen.

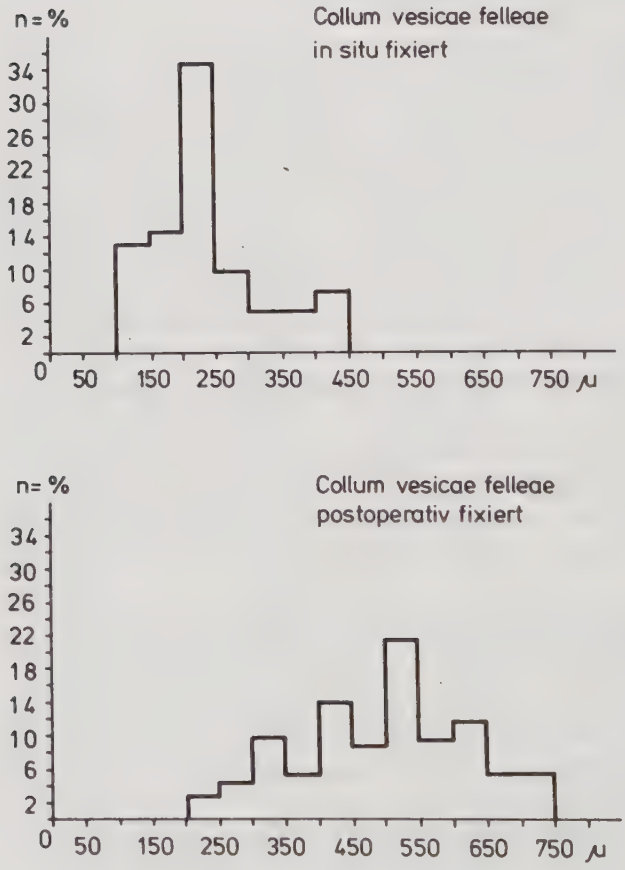

Abb. 1

Meßwerte der Muskulatur des Corpus vesicae felleae:
Die grafische Darstellung (Abb. 2) zeigt, daß bei Fixation in situ die Breite der Muskulatur im Mittel zwischen 50µ und 450µ liegt, die Mehrzahl der Meßwerte (bis zu 26 %) zwischen 100µ und 250µ.
Im Vergleich hierzu zeigen die postoperativ fixierten Organe eine breite Streuung zwischen 200µ und 800µ, wobei die Mehrzahl der Messungen Werte zwischen 200µ und 550µ ergibt. In Gegenüberstellung zu den Angaben des Gallenblasenhalses finden sich keine bemerkenswerten Differenzen.

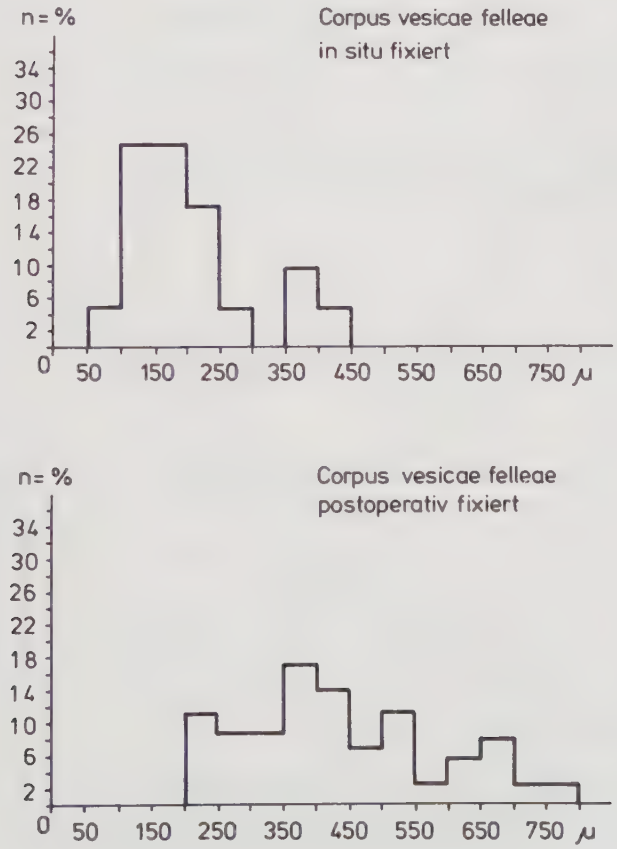

Abb. 2

Meßwerte der Muskulatur des Fundus vesicae felleae:
Die Meßergebnisse lassen bei Fixierung in situ Werte zwischen 50 µ und 350 µ hervortreten, wobei die Mehrzahl zwischen 50 µ und 250 µ liegt; Maxima wurden in 32 % zwischen 100 µ und 150 µ festgestellt. Nach postoperativer Fixierung liegt eine "Rechtsverschiebung" zu höheren Werten von 150 µ bis 600 µ vor; Mittelwerte weisen eine Schwankung von 200 µ bis 400 µ auf. Hier zeigt sich, daß die Werte im Vergleich zu Collum und Corpus am niedrigsten liegen und bei Fixation in situ um 50 bis 100 µ niedriger liegen.

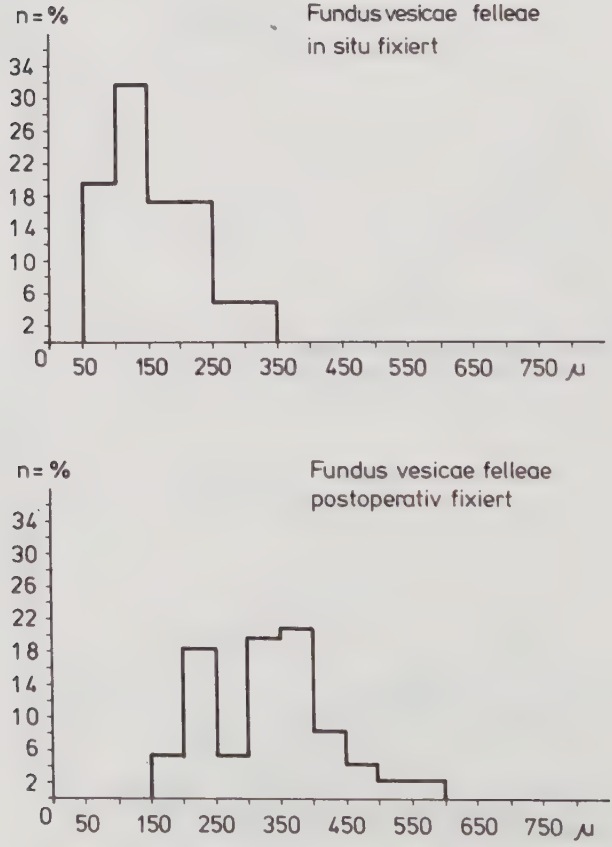

Abb. 3

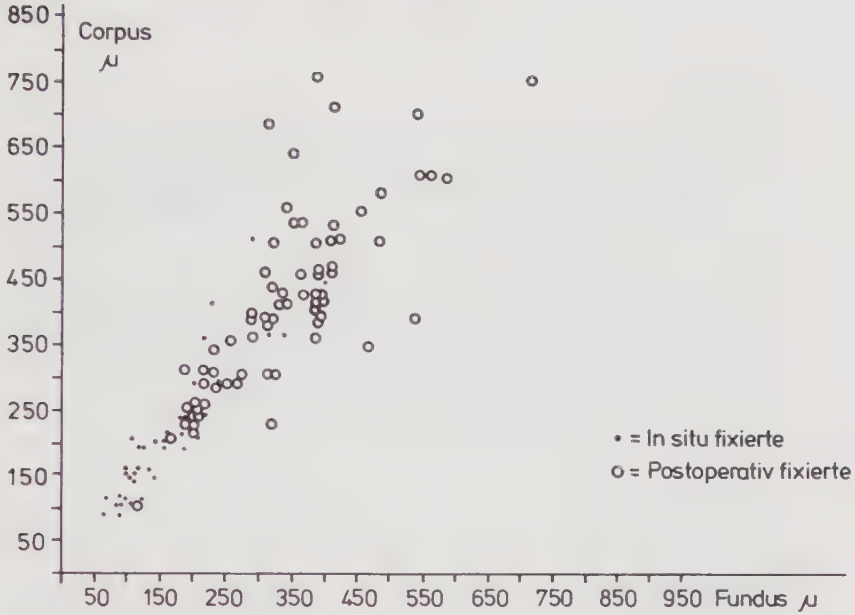

Abb. 4 Erfassung von Streuwerten aus der Gegenüberstellung von Corpus - und Fundus-Werten

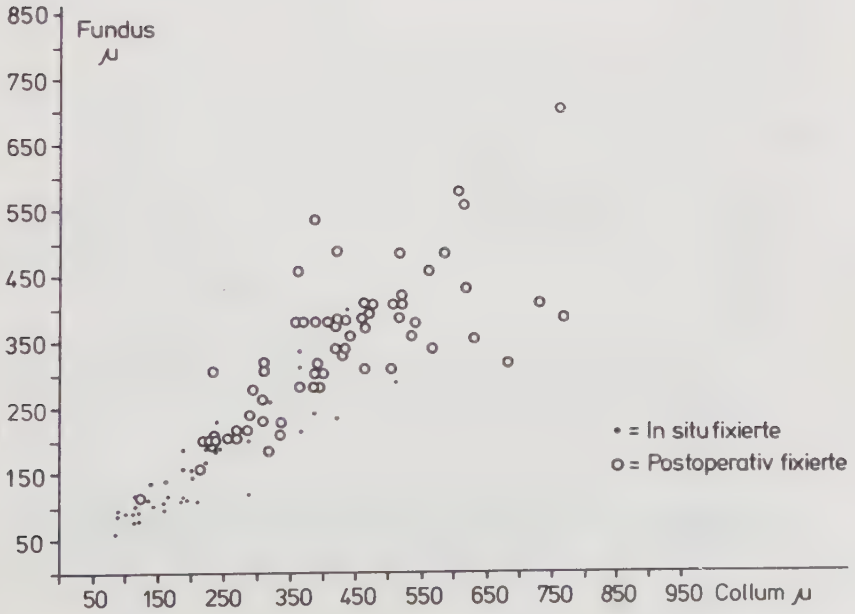

Abb. 5 Erfassung von Streuwerten aus der Gegenüber-

Streuwerte:
Zur Erfassung der Streuwerte der vorgenommenen Messungen wurden die Angaben von je 2 gemessenen Regionen der Gallenblasenwand auf Ordinate und Abszisse gegenübergestellt. Dabei zeigte sich für die 3 Meßzonen an Collum, Corpus und Fundus, daß bei der Fixation in situ die Streuung der Werte wesentlich geringer ist als bei den postoperativ untersuchten Gallenblasen, ferner wird deutlich, daß die Meßwerte bei In-situ-Fixierung evident niedriger sind als bei postoperativer Fixierung. Vgl. Abb. 6.

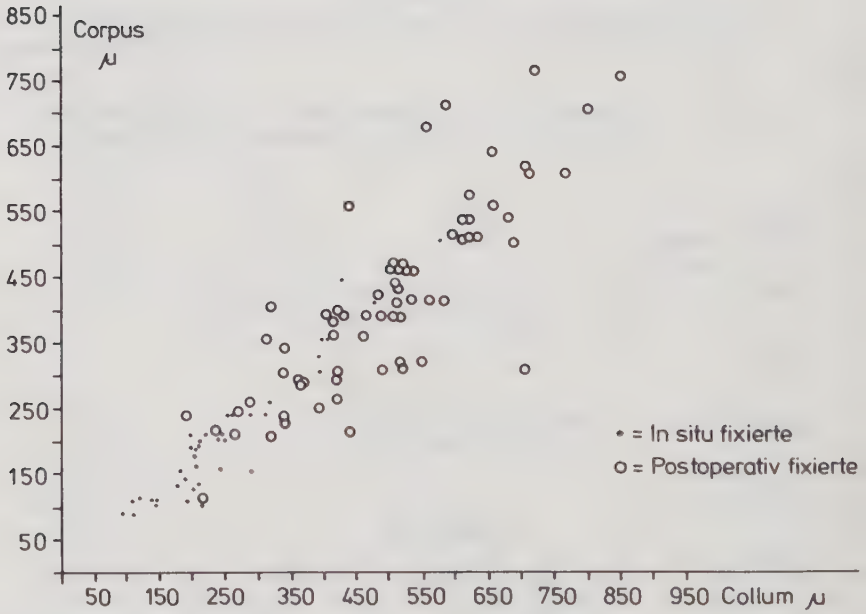

Abb.6
Erfassung von Streuwerten aus der Gegenüberstellung von Meßwerten des Corpus und des Collum der Gallenblase.

5.2 Histologische Untersuchungen der Gallenblasenmuskulatur

Das von SCHREIBER (1941/42) in seiner Histoarchitektonik beschriebene Scherengitter der Gallenblasenmuskulatur stellt sich auf Querschnitten durch die Gallenblase als ein Flechtwerk glatter Muskelbündel dar, die in der Regel in Längs- oder Schrägschnitt angetroffen werden. Im Zustande der In-situ-Fixierung bildet das interstitielle Bindegewebe schmale Septen, die parallel zu den Muskelbündeln angeordnet sind. Im Bereiche der Schräg- und Längsfasern, die im Schräg- oder Querschnitt getroffen sind, lockert sich die Textur auf und zeigt hier breitere Zonen des interstitiellen Bindegewebes. In dünnwandigen Gallenblasen ohne stärkere entzündliche Veränderungen oder Vernarbungen liegen Muskellagen vor, die den physiologischen Verhältnissen entsprechen (Abb. 7, 8).

Verbreiterungen der Tunica muscularis oder Fibromuscularis zeigen die Abb. 9, 10, 11, 12 mit parallel angeordneten Bündeln der Muskulatur, mit Abflachung der Schleimhaut bei Cholelithiasis (Abb. 10) oder auch mit stärkeren Graden einer muskulären Hypertrophie. Dann ist die Zone der ursprünglichen Fibromuscularis gänzlich von Bündeln der glatten Muskulatur ausgefüllt, die in Abb. 13 längs und in Abb. 12 und 14 auch quer oder schräg getroffen ist.

Hochgradige muskuläre Wandhypertrophien bei Cholelithiasis sind häufig mit einer Abflachung des Schleimhautreliefs verbunden (Abb. 13), man findet gelegentlich lineär verlaufende Epithelbänder ohne jede Faltenbildung (Abb. 14). Hier treten dichte Lagen der glatten

Muskulatur in Erscheinung, man sieht nur wenig Zwischengewebe. Die einzelnen Muskelfasern sind verbreitert und enthalten große Zellkerne. Die hier abgebildeten Wandgebiete entstammen jeweils dem Gallenblasenkörper. Im subepithelialen Bindegewebe zeigen sich in diesen Fällen lockere rundzellige Infiltrate als Ausdruck einer chronischen Entzündung.

Bei Vorliegen einer Cholelithiasis werden offensichtlich infolge des erhöhten Innendruckes der Gallenblase kleinere oder stärkere Ausstülpungen der Gallenblase beobachtet, die als RÒKITANSKY-ASCHOFFsche Sinus bekannt sind. Leichtgradige Ausstülpungen der Schleimhaut und die Lücken der Muskulatur, sind aus den Abb. 15 und 16 zu erkennen. Diese "Hernien" der Schleimhaut dringen in die Lücken zwischen den Muskelbündeln vor und können sich bekanntermaßen bis unter die Serosa vorwölben.

Abb. 15 und 16 zeigen ganz umschriebene und flache Zustände dieser Art, die sich bei einer In-situ-Fixierung gut darstellen.

Abb. 7 Gallenblase in situ fixiert. Wenige etwas gedehnte Schleimhautfalten; schmale Muskulatur mit 2 bis 3 Muskelbündeln in paralleler Anordnung. Form., Paraff., HE, Vergr. 70 x (JNr. 3276/74)

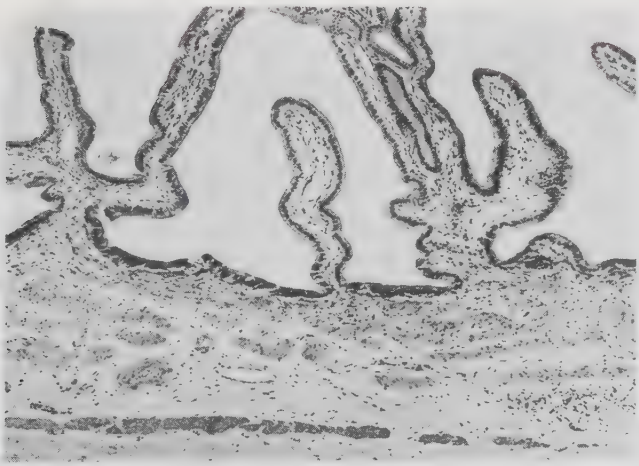

Abb. 8 Gallenblase in situ fixiert. Faltenreiche Schleimhaut, schmale Muskelbündel, überwiegend quer angeschnitten in lockerer Anordnung. Daneben lymphozytäre Infiltrate. Form., Paraff., HE, Vergr. 70 x. (JNr. 3276/74)

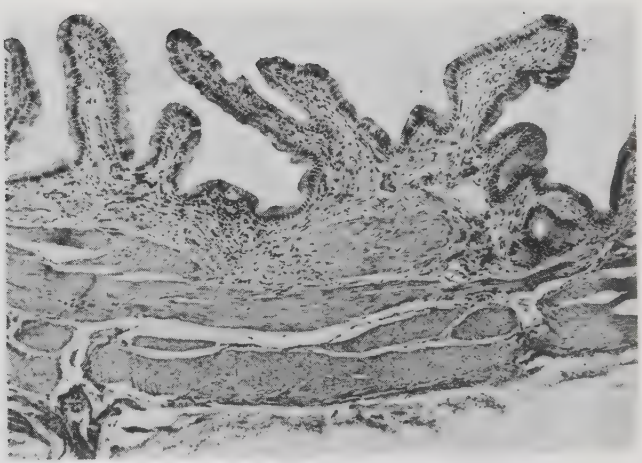

Abb. 9 Gallenblase in situ fixiert. Breite Muskelbündel mit wenig Zwischengewebe, einzelne Bündel quer-und schräggeschnitten. Daneben geringgradige entzündliche Reaktionen mit subepithelialer Fibrose bei Cholelithiasis. Form., Paraff., HE, Vergr. 70 x. (JNr. 7583/74)

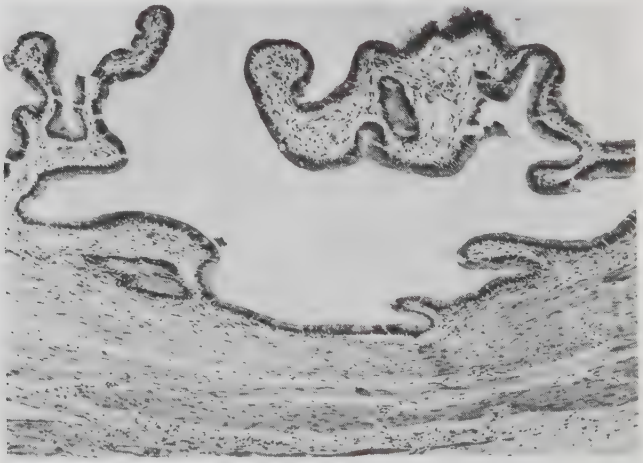

Abb. 10 Gallenblase in situ fixiert. Schalenförmig gedehnter Wandbezirk mit parallelen Muskelbündeln bei Cholelithiasis. Form., Paraff., HE, Vergr. 70 x. (JNr. 3276/74)

Abb. 11 Gallenblase in situ fixiert. Parallel angeordnete Muskelbündel in breiter Schicht bei Cholelithiasis mit entzündlichen Wandinfiltraten im subepithelialen Stroma. Form., Paraff., HE, Vergr. 70 x. (JNr. 4118/74)

Abb. 12 Gallenblase in situ fixiert. Muskuläre Wandhypertrophie mit breiten geflechtartig angeordneten Muskelbündeln bei chronischer Wandentzündung und Cholelithiasis.
Form., Paraff., HE, Vergr. 30 x. (JNr.8576/74)

Abb. 13 Gallenblase in situ fixiert. Starke muskuläre Wandhypertrophie bei Cholelithiasis mit erhaltenem Schleimhautrelief und chronischer Entzündung. Form., Paraff., HE, Vergr. 70 x. (JNr. 8576/74)

Abb. 14 Gallenblase in situ fixiert mit starker muskulärer Wandhypertrophie und völlig abgeflachter Schleimhaut. Zustand bei Cholelithiasis.

Abb. 15 Gallenblase in situ fixiert. Breite Muskulatur mit einer kleinen Schleimhautausstülpung im Sinne eines Rokitansky-Aschoff'schen Sinus. Form., Paraff., HE., Vergr. 70 x (JNr. 3170/74)

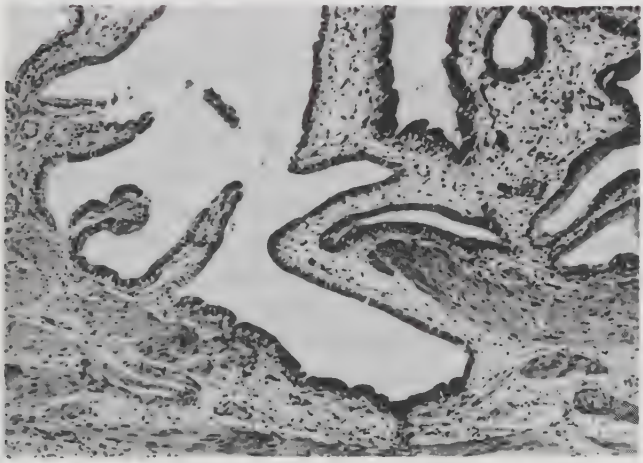

Abb. 16 Gallenblase in situ fixiert. Zwischen der breiten Muscularis tiefe Schleimhautausstülpungen als Rokitansky-Aschoff'scher Sinus. Form., Paraff., HE., Vergr. 130 x. (JNr. 3276/74)

6. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die Wand der Gallenblase besteht aus fünf beziehungsweise aus vier Gewebsschichten: Die innere Oberfläche wird von einem prismatischen Epithel gebildet, diesem folgt ein subepitheliales Bindegewebe. Beide Anteile, das heißt Epithel und Stroma, werden von WALLRAFF und DIETRICH (1957) als Einheit der "Mucosa" gedeutet, so daß diese Autoren nur 4 Schichten anerkennen. Dem Bindegewebe folgt die Fibromuscularis oder Tunica (fibro-) muscularis als Deckschicht. Der Tunica fibromusularis entspricht die Muscularis mucosa des Magens und Darmes; ein Pendant der Muscularis propria fehlt in der Gallenblasenwand (ASCHOFF und BACMEISTER, 1909; PFUHL, 1932; SCHÖNDUBE, 1956).-

Die Gallenblasenmuskulatur, die Tunica fibromuscularis, stellt nach den histologischen Untersuchungen von SCHREIBER (1941/42) ein sogenanntes Scherengitter dar und bildet ein funktionelles System. Dieses ist aus oberflächlichen Muskellagen mit quergestellten, spiraligen Muskelbündeln aufgebaut, die sich in ihrem entgegengesetzten Verlaufe kreuzen. Von dieser superfizialen Schicht zweigen Längsbündel ab, die zum Fundus ziehen und auf der anderen Seite umbiegen, um in Querfasern der Gegenseite auszulaufen. Auch hier finden Kreuzungen statt, und aus den Fasern entsteht ein longitudinales Netzwerk. Beide Muskelschichten werden durch elastische Fasern verbunden. Von dem Längsgitter strahlen feine Muskelfasern in die subepitheliale Stromazone ein.

Meßwerte unter physiologischen Bedingungen

Nach Untersuchungen von ASCHOFF (1905) wurden Mittelwerte der Gallenblasenmuskulatur von 500 μ festgestellt. Im Hinblick auf die zu besprechenden späteren Untersuchungen ist zu sagen, daß es sich hierbei entweder um eine muskuläre Hypertrophie oder um einen Wert handelt, der auch das interstitielle Bindegewebe einbezieht. Diese Angabe kann daher als Maßstab nicht verwendet werden.

Erst die Studien von SCHREIBER (1939) ergaben Werte von 160 μ - 200 μ nach Bariumchlorid-Fixierung; von 100 μ - 120 μ ohne Bariumchlorid-Verwendung. Nach Messungen von BÄSSLER (1973) an postmortal entnommenen Gallenblasen ohne krankhafte Veränderungen und nach Formalinfixierung bei Männern im Alter bis zu 40 Jahren lag der obere Wert bei 172 für die Breite der Tunica fibromuscularis. An dieser Stelle ist zu betonen, daß die Muskulatur allein im Querschnitt nicht exakt gemessen werden kann, da stets bindegewebige Septen zwischen den Muskellagen liegen. Daher handelt es sich bei allen diesen Angaben um die Breite der Tunica fibromuscularis.

Die Muskulatur ist physiologischerweise nicht überall von gleicher Breite. Nach BOLCK und MACHNIK (1978) wurde eine Abnahme der Muskelbreite vom Fundus über das Corpus zum Infundibulum festgestellt (Tab. 3).

Tab. 3

Alter	Fundus in µ	Corpus in µ	Infundibulum in µ
55 J. m.	85	70	55
33 J. m.	200	170	145
53 J. w.	190	185	120
5 J. w.	115	110	95

Geschlechtsunterschiede konnten bisher nicht ermittelt werden. Untersuchungen an Gallenblasen von NORYS (1960) ergaben eine kontinuierliche Zunahme der Tunica fibromuscularis (Tab.4)

Tab. 4

Alter	Schwankungsbreite in µ	Durchschnitt in µ
4 Mon.	25-65	40
4-12 Mon.	60-115	80
1-5 Jahre	75-140	93
5-10 Jahre	80-150	115
40-60 Jahre	70-200	120

Die Meßwerte unter physiologischen Bedingungen besagen, daß die Muskulatur vom 1. bis zum 10. Lebensjahr an Breite gewinnt und dann eine mittlere Schichtdicke von 120 µ aufweist, wobei sich Unterschiede zwischen Fundus und Infundibulum in dem Sinne ergeben, daß die Muskulatur am Fundusgebiet am stärksten, im Infundibulum am schwächsten ist.

Gallenblasenmuskulatur bei Cholelithiasis und Cholezystitis

Bei Fixierung der Gallenblase im eröffneten Zustand, gewöhnlich nach Längsschnitt und Entfernung der Konkremente durch den Chirurgen, wurden wesentlich höhere Meßwerte gefunden, die als Ausdruck einer muskulären Wandhypertrophie aufgefaßt worden sind. In Untersuchungen an 85 Cholezystektomie-Präparaten von BÄSSLER (1973) lag in 74 % eine derartige Hypertrophie der Tunica fibromuscularis vor, wobei 33 % dieser Fälle Wandstärken von 301 µ bis 700 µ ergaben.
Wir dürfen in dieser Hypertrophie eine Anpassungsreaktion der Muskulatur erblicken, die als morphologischer Ausdruck der organisch bedingten Dyskinesien zu verstehen ist. Das heißt, die Muskulatur arbeitet gegen den Widerstand des Blaseninhaltes an und paßt sich durch Vermehrung der Muskelmasse dieser Mehrleistung an.
Mit dieser Wandhypertrophie sind in der Regel Schleimhautausstülpungen verbunden, die bis in die Tiefe der Muskulatur reichen und als LUSCHKAsche Gänge bekannt sind. Richtiger müßten diese nach den Beschreibern ROKITANSKY-ASCHOFFsche Sinus heißen.

Die vorgelegten Untersuchungen zur realen Stärke der Gallenblasenmuskulatur unter pathologischen Bedingungen sollen zeigen, daß sich Unterschiede der Meßwerte ergeben, wenn die Gallenblase in situ oder in eröffnetem Zustand fixiert wird. Hierbei war allgemein festzustellen, daß bei sofortiger Fixierung im uneröffneten Zustand die Meßwerte niedriger liegen als bei der üblicherweise angewandten Technik. Vgl. Tab. 5.

Tab. 5

	Fundus in µ	Corpus in µ	Collum in µ
in situ	50-350	50-450	100-450
Durchschnitts-Werte	100-150	100-250	200-250
postop.	150-600	200-800	200-750
Durchschnitts-Werte	200-400	200-550	400-650

Bei Gegenüberstellung dieser Werte ergibt sich, daß bei postoperativer Fixierung in der Mehrzahl doppelt so hohe Werte gemessen wurden als bei Fixierung in situ. Ferner ist im Hinblick auf die gewonnenen Werte an Gallenblasen ohne Erkrankungen zu konstatieren, daß bei Cholezystitis und Cholelithiasis Zunahmen von 50µbis 100µ vorliegen.
Schließlich ergibt sich, daß die Werte im Gallenblasenfundus am niedrigsten sind gegenüber Corpus und Collum. Dieser Sachverhalt ist offenkundig Ausdruck der Wand-

anspannung des Fundus bei Steinleiden, da sich besonders hier die Konkremente ansammeln.

Die Differenzen durch die beiden Fixierungsmethoden mit derselben Fixierungsflüssigkeit (4 %iges Formalin) sind nach unseren Studien dadurch zu erklären, daß bei der Fixierung in situ die Kontinuität der Tunica fibromuscularis in der gesamten Gallenblase erhalten bleibt und obendrein Volumen und Form der Gallenblase konserviert werden. - Durch Fixierung im eröffneten Zustand wird die Muskulatur in einen Kontraktionszustand versetzt, wodurch höhere Meßwerte entstehen. Diese Beobachtungen wurden in vergleichbarer Form an der Herzmuskulatur von HORT (1961) gemacht, wobei nach lebensfrischer Fixierung von Herz- oder auch von Skeletmuskulatur in Formalin Kontraktionszustände mit einer Verkleinerung der Muskelfachhöhen um etwa 10 % festzustellen waren. Dabei hatte die Konzentration des Formalins keinen Einfluß auf das Herzgewicht.

Für die pathohistologische Beurteilung der Gallenblasenmuskulatur bei Erkrankungen ist damit zu sagen, daß reale Werte nur bei einer Fixierung in situ, in der beschriebenen Form, gewonnen werden können. Bei Fixierung im eröffneten Zustand der Gallenblase können muskuläre Wandhypertrophien vorgetäuscht werden. Maximalwerte bei In-situ-Fixierung betragen 450 μ, bei postoperativer Fixierung 600 μ - 800 μ.

7. Zusammenfassung

1. Die Untersuchungen haben das Ziel, die Breite der Tunica fibromuscularis der Gallenblase bei Erkrankungen dieses Organs festzustellen und zu prüfen, welche Einflüsse die Fixierung auf diese Angaben hat.

2. Methodisch wurde so vorgegangen, daß 41 Gallenblasen sofort nach der Cholezystektomie - in situ - punktiert wurden. Die abgesaugte Galle wurde zu gleichen Teilen durch 4 %iges Formalin ersetzt und die Gallenblase in toto in Formalin eingelegt. Auf diese Weise wurden Volumen und Form erhalten.- Diesen Organen wurden Gallenblasen gegenübergestellt, die nach Eröffnung und Entnahme der Konkremente in Formalin eingelegt worden waren (postoperative Fixierung).
   Es wurden Teile aus Fundus, Corpus und Collum histologisch präpariert und die Muskelstärken mit Hilfe eines Okularmikrometers gemessen. Von jedem Organ wurden exakte Querschnitte angefertigt, so daß Schleimhaut, Muskulatur und Serosa einwandfrei dargestellt und zu beurteilen waren.

3. Bei In-situ-Fixierung ergaben sich für alle Messungen wesentlich geringere Streuwerte als bei postoperativer Fixierung. Dennoch bestehen erhebliche Unterschiede, die auf verschiedene Grade einer muskulären Wandhypertrophie bei Cholezystitis und Cholelithiasis hinweisen.

4. Gegenüber den postoperativ fixierten Gallenblasen liegen die Meßwerte beträchtlich niedriger. Das heißt, daß bei den üblicherweise fixierten Gallenblasen häufiger stärkere Grade einer Hypertrophie der glatten Muskulatur vorgetäuscht werden.

8. Lebenslauf

Am 17. November 1943 wurde ich, Panajiotis Kleanthous, als Sohn des Ehepaares Athina und Kleanthis in Ajos Dhometios - Nikosia (Cypern) geboren.

Von 1950 bis 1956 besuchte ich die 6 jährige Volksschule in Ajos Dhometios - Nikosia. Nach Abschluß dieser Schule ging ich in das Allcypern-Gymnasium in Nikosia, das ich bis Juli 1961 besuchte. Dieses Gymnasium besteht aus 6 Klassenstufen. Schon nach der 5. Klassenstufe, also 1961, verließ ich das Gymnasium und ging in die Bundesrepublik Deutschland. Von 1961 bis 1962 eignete ich mir zunächst einmal die deutsche Sprache an und war zeitweise als Lagerarbeiter tätig. Nach erfolgreicher Aufnahmeprüfung besuchte ich 2 Semester lang das Studienkolleg an der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen - Nürnberg. Nachdem ich die Abschlußprüfung des Studienkollegs am 25. September 1963 mit Erfolg abgelegt hatte, wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität in Erlangen - Nürnberg immatrikuliert. Hier studierte ich vom WS 1963/64 bis WS 1971/72 und legte 1972 das medizinische Staatsexamen ab.

Während meiner Medizinal-Assistenten-Zeit war ich in der Chirurgischen und Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Neustadt/Saale tätig und im Anschluß daran, von 1974 bis 1975, Assistenzarzt der dortigen Chirurgischen Abteilung.

Dadurch, daß 1974 in meiner Heimat Cypern der Krieg

zwischen Griechen und Türken ausgebrochen war, entschloß ich mich für immer in Deutschland zu bleiben.

Am 28. Juni 1976 erlangte ich die deutsche Staatsangehörigkeit und anschließend die deutsche Approbation. Am 1. Juli 1975 habe ich mich in Nordheim v. d. Rhön als praktischer Arzt niedergelassen.

9. Literaturverzeichnis

ASCHOFF, L. und BACMEISTER, A. — Die Cholelithiasis. G. Fischer Verlag, Jena, 1909

ASCHOFF, L. — Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiais und Cholecystitis. Verh.dtsch.Ges.Path. 1905,41

BÄSSLER, R. — Pathologische Anatomie der Gallenwegserkrankungen. In: Gastroenterologie und Stoffwechsel. Verh. 28. Tagg. dtsch.Ges.Verdauungs- u. Stoffw.-Krh. Erlangen 1973. Witzstrock, Baden-Baden, 1974

BOLCK, F. — Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen. In: Handb.allg.Path. Hsg.v. F.Büchner, E.Letterer und F. Roulet, 3.Bd., 2.Teil. S. 44-362, 1960. - VIII. Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase: S.304-330. Springer: Berlin, Göttingen, Heidelberg.

BOLCK, F., MACHNIK, G. — Leber und Gallenwege. In: Spez. pathol.Anatomie, Bd.11. Hsg. v. W.Doerr, G.Seifert, E. Uehlinger. Springer: Berlin, Heidelberg, New York. 1978

GÜLZOW, M. — Biochemie des Pankreas (einschließlich der endokrinen Funktion) als Basis diagnostischer Möglichkeiten. In: Klinische Gastroenterologie. Hsg. L. Demling, Bd. II, 900-918 (1973)

HARPER, A.A., RAPER, H.S. — Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. J.Physiol.102, 115-124 (1943)

HORT, W. Quantitative Untersuchungen über den Einfluß der Fixierung, Entwässerung und Einbettung auf die Herzmuskulatur. Z.wiss.Mikr. 65, 15-21 (1961)

IVY, A.C., OLDBERG, E. A hormone mechanism. for gall-bladder contraction and evacuation. Amer.J.Physiol. 86,599-612(1928)

JORPES, J.E., MUTT, V. Secretin and cholecystokinin (CCK). In: Secretin, Cholecystokinin, Pancreozymin and Gastrin. J.E. Jorpes u. V. Mutt (eds.) Springer, Berlin 1973. S.1-179

JORPES, J.E., MUTT, V. Cholecystokinin and pancreozymin, one single hormone? Acta Physiol. Scand. 66,196-202(1966)

JORPES, J.E. The isolation and chemistry of secretion and cholecystokinin. Gastroenterology 55,157-163 (1968)

LÜTKENS, U. Aufbau und Funktion der extrahepatischen Gallenwege. Verlag C.W. Vogel, Leipzig. 1926

MALAGELADA, J.R., GO, V.L.W., SUMMERSKILL, W.H.J. Differing sensitivities of gall-bladder and pancreas to cholecystokinin - pancreozymin (CCK-PZ) in man. Gastroenterology 64,950-954(1973)

MARKOFF, N., KAISER, E. Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis. Thieme Verlag. Stuttgart 1962

NORYS, H. Über das Verhalten der Muskulatur und der elastischen Fasern in normalen und chronisch-entzündeten Gallenblasen. Inaug.Diss.Med.Fak.Jena. 1960

PFUHL, W. Die Gallenblase und die extrahepatischen Gallengänge. In: Handb.d.mikr.Anat.d.Menschen. Hsg.v.W.v.Möllendorf. V.Bd.,2.Teil, S.426-460. Springer Berlin, 1932

SCHÖNDUBE, W. Die Erkrankungen der Gallenwege. F. Enke Verlag. Stuttgart. 1956

SCHREIBER, H. Zum B-au und Entleerungsmechanismus der Gallenblase. Anat. Anz. 87, 257-275 (1939)

SCHREIBER, H. Konstruktionsmorphologische und topische Betrachtungen über die menschlichen extrahepatischen Gallenwege und ihre Bedeutung für den Entleerungsmechanismus der Gallenblase. Klin. Wschr. 22, 511-515 (1943)

THOMPSON, J.C., FENDER, H.R., RAMUS, J., VILLAR, H.V., RAYFORD, P.L. Cholecystokinin metabolism in man and dogs. Ann. Surg. 182, 496-503 (1975)

WALLRAFF, J. Gallengangssystem, Gallenblase und Galle. In: Handbuch der mikr. Anat. d. Menschen. Hsg. v. W.v.Möllendorf u. W. Bargmann, 5.Bd., 4. Teil, S . 277-357. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1969

WALLRAFF, J., DIETRICH, K.F. Zur Morphologie und Histochemie der Steingallenblase des Menschen. Z. Zellforsch. 46, 155-231 (1957)

WESTPHAL, K. Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. I. Untersuchungen über den Schmerzanfall der Gallenwege und seine ausstrahlenden Reflexe. Zschr.klin.Med. 96, 23-51 (1923)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten: in Erlangen:

Meuwsen	Bünte	Wolf
Wegener	Schreck	
Fleischmann	Steinhardt	
Stammer	Hegemann	
Haustein	Michalzik	
Fießelmann	Strobel	
Bauer	Korth	
Keidel	Hohmann	
Mai	Ober	
Merkele	Windorfer	
Reichold	Dördelmann	
Horstmann	Birnmeier	
Müller	Estler	
Knapp	Hornstein	
Gräf	Truckenbrodt	
Scheifarth	Boltze	
Valentin	Schmidt	
Heim	Otto	
Pauly	Wieck	
Demling	Schiefer	
Witte	Theissing	
Zeilhofer	Weinig	
Gall	Friedrich	